

序

DOI: 10.12211/2096-8280.2024-069

类器官、器官芯片与合成生物学：前沿科技交响曲

李天晴¹, 秦建华²

(¹ 昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室, 云南 昆明 650000; ² 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023)

中图分类号: Q81 文献标志码: A

生命科学的发展和生物技术的突破是推动人类社会进步与重大变革的重要动力。合成生物学是重塑生命的科学, 作为认识生命的“钥匙”, 旨在利用工程学手段设计和构建新型生物系统, 创造全新的生命形式或赋予现有生物体新的功能^[1]。这为生命科学研究提供了新的范式, 有望解决疾病诊治、环境健康和再生医学等领域的系列重大科学问题。

类器官和器官芯片是近年来生命科学领域快速发展起来的新兴前沿技术, 尽管它们产生的原理不同, 但其共同目的是在体外模拟人体器官生理特征, 在组织器官发育、疾病研究、精准医学和新药研发等方面具有广泛应用前景。简言之, 类器官多是指由干细胞在体外培养自组装形成的多细胞三维结构, 具备来源组织器官的特定结构和功能, 被 *Nature Methods* 杂志评为2017年度技术, 凸显了其重要应用价值^[2]。器官芯片则是基于反向工程学原理, 通过整合工程学与生物学策略, 可在体外模拟人体器官的关键结构和功能以及复杂的器官间联系, 形成仿生微生理系统^[3-4], 被2016年达沃斯论坛列为“十大新兴技术”。经过十余年的发展, 类器官和器官芯片领域呈现出迅猛发展的态势, 其科学价值、技术价值和产业应用价值日益受到关注。与动物模型不同, 类器官和器官芯片可作为新型的非临床替代方法, 被尝试用于毒性测试和药物评估等多个环节。特别是, 类器官、器官芯片与合成生物学交叉会聚, 融合发展, 不断推动生物医药创新, 也为生命科学研究提供了全新的研究范式、工具和平台。

为集中报道我国类器官和器官芯片技术在生命科学和合成生物学相关领域的研究进展和前沿应用, 特组织出版本期专辑, 主要包括以下内容:

(1) 胚胎发育原理以及类胚胎模型

早期的胚胎通过原肠运动产生器官。理解胚胎的发育和干细胞组装原理对构建类器官具有重要作用。干细胞直接定向分化或者组装产生的类器官, 难以模拟胚胎的自然发育模式、再现胚胎发育过程中器官形成关键分子和细胞事件, 包括细胞分选、迁移重排、自我组织和谱系互作等事件。此外, 这些方法产生的器官无论是在细胞复杂程度、结构以及细胞极性等方面都与体内器官存在较大的差异。因此, 对于探索人早期器官发生的发育原理, 干细胞来源的胚胎模型是最好的替代方案, 将为胚胎发育研究带来革命性的变化。近年来, 科学家已用小鼠胚胎模型, 体外成功再现原肠运动和早期器官发生的发育过程, 并且通过类胚胎模型获得的脑和心脏等类器官与自然器官具有高度相似性^[5-6]。此外, 利用小鼠干细胞成功构建了具有脊索样结构以及跳动的心肌组织、血管、肠道和神经管类似结构的类原肠胚^[7]。这些研究显示了类胚胎模型可以在组织形态和分子特征等方面高度模拟组织器官的形成和发育。

李天晴团队^[8]从人胚胎早期发育、胚胎和胚外干细胞、类胚胎和类器官研究的视角, 结合细胞通信、谱系互作、信号梯度、黏附分子、生物力学和细胞外基质等因素对细胞分选、迁移重排和自我组织的影

响,概述了人胚胎早期发育过程中的发育原理,当前胚胎和胚外干细胞的研究进展以及用其模拟人胚胎早期发育的研究现状、存在问题和发展方向,以期能够帮助理解人胚胎早期发育的奥秘。刘晓东团队^[9]系统总结了人类体外非整合型和整合型胚胎模型的最新研究进展,阐述了人类胚胎模型潜在的应用前景和未来机遇,以期为研究人类早期胚胎发育过程中不同细胞谱系的特化轨迹,以及早期胚胎发育缺陷等重大疾病的临床药物筛选和再生医学提供新的研究思路。生物工程水凝胶在促进细胞分化和类器官结构形成方面发挥了至关重要的作用。邵玥团队^[10]全面阐述了胚胎模型取得的显著成果,详细探讨了如何评估胚胎模型的仿生度及生物工程学方法在胚胎模型开发中的关键作用,为胚胎模型的进一步优化和发展提供参考。通过对胚胎模型领域的深入研究,有助于更全面细致地了解胚胎发育过程,并为早期发育研究、疾病研究、药物筛选、生殖医学及毒性评估等领域提供更为精准的理论依据和应用工具,进而为未来生命科学的发展开辟新的途径。

(2) 代表性类器官模型

人脑是已知生物中最复杂的器官,具有丰富的细胞类型多样性。目前,具有生理功能的人类脑组织样本获取较为困难,限制了对人类神经系统的研究。刘妍团队^[11]系统介绍了干细胞来源的不同脑区类器官,包括大脑皮层、海马、纹状体、中脑、丘脑及下丘脑、小脑和视网膜等类器官构建技术的最新进展,总结了其在再生医学领域中的应用,并概括了当前脑类器官应用面临的挑战,如异质性大、缺乏脉管系统和成熟度较低等。这对于加深对人类大脑的理解,并促进脑类器官在基础和临床研究中的进一步应用提供了新的思路。

生殖系统类器官为生殖医学研究提供了新的研究模型和工具。睾丸是雄性生殖系统中的一个复杂器官,其在精子发生和分泌激素过程中发挥着至关重要的作用。据WHO最新统计,全球约有17.5%的成年人受不孕不育影响,其中男性因素大约占50%。袁艳团队^[12]总结了睾丸类器官在体外精子发生中的研究进展,全面探讨了睾丸类器官在模拟自然生精环境、探究精子发生机制的作用以及应对男性生殖健康挑战中的应用潜力。

(3) 用于干细胞工程改造与类器官制备优化的合成生物学策略

当前类器官正逐步向构建更复杂的人体组织或器官系统方向发展。合成生物学采用“自下而上”的设计理念,结合基因编辑以及合成受体在内的强大工具库,能够赋予细胞新的功能,实现干细胞工程化改造,有望解决干细胞临床应用现存的诸多挑战,推动再生医学的进一步发展,实现“器官再生”。李伟团队^[13]围绕合成生物学在干细胞工程化改造中的研究进展进行了详细的论述,总结了多能干细胞的临床应用和干细胞临床转化面临的主要挑战,以及合成生物学在干细胞工程化改造中的应用:精确控制细胞命运、调控细胞通信、优化类器官结构功能、监测并清除致瘤细胞。向阳飞团队^[14]阐述了合成生物学与类器官构建及优化之间相辅相成、互相促进的关系,探讨了类器官优化过程中合成生物学策略的体现、新兴的合成生物学工具对类器官在时空命运调控、结构自组织及功能形成等方面的优化作用,简述了基于类器官模型的研究对于合成生物学发展的促进作用,并进一步探讨了合成生物学与类器官在未来结合应用的潜力。

(4) 器官芯片与类器官工程

鉴于人体器官系统和微环境的复杂性,如何实现更加仿生的器官体外重建与制造是当今面临的挑战。器官芯片是近年来发展起来的一项变革性生物医学技术,在生物医药领域具有广泛应用前景。器官芯片通过精确调控微环境理化因素,如机械流体、组织界面、因子梯度和细胞间相互作用等,可在体外仿生构建更近人体生理的3D组织微环境,为实现复杂器官功能重塑和组织器官间互作等提供了新的策略和思路。通过类器官工程与器官芯片进行体外组织器官结构和功能重塑对于理解生命系统、健康和疾病以及药物研发非常重要^[15]。

人体肝脏是维持人体正常生理活动的重要器官,具有复杂结构和多种功能,包括血糖调控、蛋白合成、解毒和药物代谢等。然而,传统肝脏模型在反映人体肝脏生理、组织特异性功能、疾病研究和对药物反应等方面仍存在一定局限。秦建华团队^[16]总结了以器官芯片为代表的新型肝脏体外模型的设计策

略、技术特点及其在生物医学领域的研究进展。重点介绍了肝器官芯片仿生构筑和实现肝组织微环境模拟的关键要素,包括多细胞组分、肝窦/肝小叶结构、生化因子梯度和流体因素等,并对未来结合其他先进手段(如类器官、生物材料和基因编辑等),建立高度生理相关性的肝器官芯片和微生理系统的发展前景予以展望。王亚清等^[17]以胎盘芯片为例,重点介绍了胎盘芯片模型的构筑原理和关键要素,如多细胞组分、胎盘屏障、氧张力、流体剪切力和细胞外基质微环境等,并展望了未来结合其他工程策略(如类器官、生物打印、生物材料和传感等)推动开发先进的体外胎盘模型及其在生殖医学领域的应用前景。血管网络有助于完善类器官结构、功能及支持其体外长期存活,然而类器官的血管化一直是限制其领域发展的瓶颈问题。张京钟和余爽团队^[18]总结了目前血管化类器官的最新进展及用于血管化的构建策略与方法,包括微制造、生物三维打印、生物材料及微流控技术等工程技术在血管化类器官方面的应用。他们提出多种构建方法及生物材料的联合应用,将极大促进结构及功能完善的血管化类器官构建。李洪敬团队^[19]介绍了肌肉芯片的研究进展,重点围绕骨骼肌芯片的设计原理和构建方法,包括各向异性支架、动态培养环境和机械刺激等,讨论了其在疾病建模、药物评价、修复与再生等生物医学研究中的应用,为体外精确模拟人体骨骼肌组织的结构与功能提供了新的策略,助力其在疾病建模、药物评价与再生医学等生物医学研究中发挥重要应用。马少华和张灿阳团队^[20]评述了整合设计策略下的工程化类器官与类器官芯片技术,讨论了利用基于工程化原理的整合设计策略,指导类器官与类器官芯片技术的进一步优化,并通过将器官发育和疾病发展中的生物要素与跨学科工程方法建立合理的系统性联系,实现类器官在时间和空间维度上高度模拟体内器官自组织过程、结构与形态构建、生物功能获取的目标。

(5) 新技术相关伦理问题

当前,类器官技术的快速发展亦引发一系列伦理问题,包括捐赠者的知情同意、隐私保护、技术的可及性,以及在模拟敏感器官(如大脑和胚胎)时所涉及的道德地位问题,而这些问题的解决对于促进领域的规范化与合法化发展至关重要。彭耀进团队^[21]对类器官研究和应用所带来的伦理问题进行了评述,并提出了未来需要深入探讨类器官技术带来的伦理挑战及其应对之策,促进科技创新与伦理关切之间的平衡,推动类器官领域的负责任创新,以更好地服务于人类健康和福祉。

生命科学和生物技术的进步不断推动人类社会的发展。合成生物学作为一门汇聚性新兴学科,正孕育着颠覆性的使能技术。它在系统生物学的基础上,融合工程科学原理,采用自下而上的策略,通过构建和改造生物体系来更深入理解生命,以解决人类面临的重大问题。但是,当前合成生物学的发展也面临若干挑战,如人工细胞合成、实施生物传感、定制和动态合成基因组、多细胞群落以及组织器官合成与构建等。人们对复杂生物系统的认知、理解和预测能力远远不够,对生物表型的底层机制理解还远远不足。这些领域的突破不仅需要在理论层面深入探讨,也需在技术层面实现重大突破。

类器官和器官芯片技术正以快速发展之势推动生命科学创新,为合成生物学研究领域和相关产品开发带来新的工具和手段。合成生物技术也为类器官和器官芯片研究提供了新的机遇和应用空间。这些前沿科技的协同发展和相关标准的制定^[22-23],将有望积极推动新药研发和疾病治疗策略的革新,也将孕育新的生命科学与医药健康研究范式。例如,与基因编辑技术、新材料、新型传感器、数据计算与建模、精准医学等结合,设计制造出具备特定功能的细胞,制备具有特定结构和功能的器官,在体外再现体内生理和病理过程,进一步推动药物设计的优化并降低临床前阶段的成本,实现精准治疗等。类器官、器官芯片和合成生物学的交叉融合,基于“构建”、“整合”和“合成”理念的突破和进展,将在很大程度上重塑我们对人类生物学和复杂性疾病的理解,为变革性的临床应用和生物医学研究的发展开拓新的思路。

参 考 文 献

[1] 李玉娟,傅雄飞,张先恩.合成生物学发展脉络概述[J].中国生物工程杂志,2024,44(1):52-60.

LI Y J, FU X F, ZHANG Xian'en. A brief overview of synthetic biology[J]. China Biotechnology, 2024, 44(1): 52-60.

- [2] SATO T, VRIES R G, SNIPPERT H J, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche[J]. *Nature*, 2009, 459(7244): 262-265.
- [3] HUH D, MATTHEWS B D, MAMMOTO A, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip[J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1662-1668.
- [4] LIU H T, WANG Y Q, CUI K L, et al. Advances in hydrogels in organoids and organs-on-a-chip[J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(50): e1902042.
- [5] AMADEI G, HANDFORD C E, QIU C X, et al. Embryomodel completes gastrulation to neurulation and organogenesis[J]. *Nature*, 2022, 610(7930): 143-153.
- [6] TARAZI S, AGUILERA-CASTREJON A, JOUBRAN C, et al. Post-gastrulation synthetic embryos generated *ex utero* from mouse naive ESCs[J]. *Cell*, 2022, 185(18): 3290-3306.e25.
- [7] XU P F, BORGES R M, FILLATRE J, et al. Construction of a mammalian embryo model from stem cells organized by a morphogen signalling centre[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 3277.
- [8] 艾宗勇, 张成庭, 牛宝华, 等. 人胚胎早期发育与干细胞[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):700-718.
AI Zongyong, ZHANG Chengting, NIU Baohua, et al. Early human embryo development and stem cells[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):700-718.
- [9] 胡博文, 陈家斌, 刘晓东. 人类早期胚胎发育体外模型研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):719-733.
HU Bowen, TAN Jiaping, LIU Xiaodong. Advances in the development of human embryo models[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):719-733.
- [10] 韩宜钊, 郭佳, 邵玥. 干细胞模拟发育: 细胞元件、胚胎模型与工程方法[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):734-753.
HAN Yizhao, GUO Jia, SHAO Yue. Stem cell-based synthetic development: cellular components, embryonic models, and engineering approaches [J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):734-753.
- [11] 洪源, 刘妍. 脑类器官在再生医学中的研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):754-769.
HONG Yuan, LIU Yan. Research progress of brain organoids in regenerative medicine[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):754-769.
- [12] 张博航, 祁晓萱, 袁艳. 睾丸类器官在体外精子发生中的研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):770-781.
ZHANG Bohang, QI Xiaoxuan, YUAN Yan. Advancements in testicular organoids for *in vitro* spermatogenesis[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):770-781.
- [13] 蔡冰玉, 谭象天, 李伟. 合成生物学在干细胞工程化改造中的研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):782-794.
CAI Bingyu, TAN Xiangtian, LI Wei. Advances in synthetic biology for engineering stem cell[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):782-794.
- [14] 陈子苓, 向阳飞. 类器官技术与合成生物学协同研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):795-812.
CHEN Ziling, XIANG Yangfei. Integrated development of organoid technology and synthetic biology[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):795-812.
- [15] WANG Y Q, QIN J H. Advances in human organoids-on-chips in biomedical research[J]. *Life Medicine*, 2023, 2(1): lnad007.
- [16] 陈汐玥, 王亚清, 包芳, 等. 肝芯片在生物医学研究中的应用进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):813-830.
CHEN Xiyue, WANG Yaqing, BAO Fang, et al. Advances in the application of liver on a chip in biomedical research[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):813-830.
- [17] 曹荣凯, 秦建华, 王亚清. 胎盘芯片及其在生殖医学领域的研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):831-850.
CAO Rongkai, QIN Jianhua, WANG Yaqing. Advances in placenta-on-a-chip for reproductive medicine research[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):831-850.
- [18] 李石开, 曾东鳌, 杜方舟, 等. 血管化类器官的构建方法及生物材料[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):851-866.
LI Shikai, ZENG Dong'ao, DU Fangzhou, et al. The construction approaches and biomaterials for vascularized organoids [J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):851-866.
- [19] 王达庆, 陶婷婷, 张旭, 等. 骨骼肌芯片及其在生物医学领域的研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):867-882.
WANG Daqing, TAO Tingting, ZHANG Xu, et al. Advances in skeletal muscle-on-a-chip for biomedical research[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):867-882.
- [20] 胡可儿, 王汉奇, 黄儒麒, 等. 整合设计策略下的工程化类器官与类器官芯片技术[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):883-897.
HU Ke'er, WANG Hanqi, HUANG Ruqi, et al. Integrated design strategies for engineered organoids and organ-on-a-chip technologies[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4):883-897.
- [21] 陈倩文, 赵思琪, 彭耀进. 类器官: 技术创新与伦理争议[J]. *合成生物学*, 2024, 5(4):898-907.
CHEN Qianwen, ZHAO Siqi, PENG Yaojin. Organoids: technological innovation and ethical controversies[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(4): 898-907.
- [22] WANG Y L, LIN H Q, ZHAO L Z, et al. Standard: Human intestinal organoids[J]. *Cell Regeneration*, 2023, 12(1): 23.
- [23] LIU H T, WANG Y Q, ZHANG X, et al. Standard: human intestine-on-a-chip[J]. *Cell Regeneration*, 2024, 13(1): 16.



李天晴(1975—),男,博士,教授,“国家高层次人才”特聘教授和科技部重点研发计划首席科学家。研究方向为干细胞与组织工程,从事灵长类干细胞和胚胎发育研究,作为通讯作者在 *Nature*、*Cell Research*、*Cell Stem Cell* 和 *Science Advances* 等期刊发表三十余篇论文,授权发明专利6项,获云南省自然科学一等奖一项。

E-mail: litq@lpbr.cn



秦建华,中国科学院大连化学物理研究所首席研究员,博士生导师,研究方向为器官芯片、干细胞与类器官工程、疾病建模与创新药物评估。辽宁省微流控芯片重点实验室主任,英国皇家化学会会士 Fellow,先后任国际刊物 *Lab on a Chip* 副主编, *VIEW* 和 *Advanced Healthcare Materials* 顾问编委等。国家重点研发计划-干细胞研究与器官修复项目首席,中国生物工程学会常务理事,中国生物工程学会器官芯片与微生理系统分会主任委员,中国细胞生物学会干细胞分会委员,中国毒理学会纳米毒理学专委会委员等。在 *Nature Biomedical Engineering*、*Nature Communications*、*Advanced Science* 等期刊发表 SCI 论文 180 多篇,授权发明专利 42 项,出版著作 2 部。

E-mail: jhqin@dicp.ac.cn